Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. Grafe

Quantitative Mucinbestimmungen im Magensaft.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Max Koch
aus München

1937

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Referent: Privat-Dozent Dr. Strieck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Physiologie und Pathologie des Magensaftes ist heute weitgehend erforscht. Mit allen Mitteln der Chemie, der Physik und des Tierexperimentes hat man Klarheit geschaffen über seine Bestandteile und ihr Verhältnis zueinander, über ihre Wirkung im einzelnen und insgesamt für den Verdauungsvorgang. Nur ein Stoff scheint bis vor nicht langer Zeit etwas zu kurz gekommen zu sein: der Magenschleim. Dabei muß man doch annehmen, daß der Schleim für einen geordneten Verlauf der Verdauung von einer gewissen Bedeutung ist und sicher eine bestimmte Aufgabe dabei hat, nachdem man ihn stets, wenn auch in sehr verschiedener Menge und teils gelöst im Saft, teils sichtbar, im Magen vorfindet. Einer Klärung dieser Fragen stehen nun große Schwierigkeiten im Wege insofern, als der Magenschleim kein so genau chemisch erfaßbarer Stoff ist, wie die anderen Bestandteile des Magensaftes. Auch die Tatsache, daß der Schleim bei Ausheberung oder Spülung auch mengenmäßig nie genau erfaßt werden kann, hat wohl dazu beigetragen, daß seine Erforschung nicht so eifrig betrieben wurde. Vielleicht erklärt es sich aus diesen Umständen, daß man im älteren Schrifttum nur wenige Angaben über den Magenschleim findet.

Pawlow (1), der Altmeister der Magenphysiologie, fand, daß bei elektrischer Reizung der Schleimhaut, sowie bei Einwirkung von vielen ätzend wirkenden Stoffen, eine starke, aber nur örtliche Schleimbildung auftritt. Er nahm an, daß der Schleimgehalt des Magens normal sehr gering sei und bei der Verdauung infolge der mechanischen Reizung der Schleimhaut zunehme. Pawlow stellte auch schon den Satz auf, daß der Magenschleim drei Aufgaben habe:

1. die Schleimhaut vor mechanischen Schädigungen zu schützen,
2. sie vor der Andauung durch den eigenen Saft zu bewahren,
3. die Azidität des Saftes durch seine eigene Alkalität zu neutralisieren und damit herabzusetzen.

Um diese drei Fragen geht seitdem die Forschung.

In der Folgezeit bemühte man sich aber wenig um die Chemie des Schleims. Nur Hammarsten (2) gibt eine Übersicht über die Mucine und Mukoide, ohne aber den Magenschleim überhaupt zu erwähnen. Er nennt als Hauptmerkmal der echten Mucinsubstanzen, daß sie fadenziehend sind, durch 0,15%ige HCl gefällt, durch stärkere aber wieder gelöst werden. Außerdem ergeben sie nach Hydrolyse einen für Eiweißkörper sehr hohen %-Gehalt an reduzierenden Substanzen.

Andere Autoren befaßten sich mehr mit der Morphologie des Schleims. Schütz (3) unterscheidet zwischen exogenem und endogenem Schleim. Ersterer soll aus den Atmungs- und oberen Verdauungswegen stammen, sich nicht mit dem Magensaft mischen und sich gut mit Schleimfärbemitteln färben lassen. Der endogene Schleim sedimentiert im Spitzglas, mischt sich innig mit dem Chymus und färbt sich nicht mit Mucikarmin. Schütz gab auch einen „Schleimfänger" an, einen gebogenen, gerauhten Stahldraht, mit dem man die Schleimklumpen aus dem Magensaft herausheben und so die Schleimmenge abschätzen kann. Er hält diese Methode für genauer, als wie die von v. Aldor (4), der den Magensaft filtriert und den Filterrückstand trocknet und wiegt. Dauber (5) und später Kuttner (6) beschrieben ein Krankheitsbild, die kontinuierliche Magenschleimsekretion, Gastrosuccorrhoea mucosa oder Gastromyxorrhoe. Kuttner fand sie öfters in Zusammenhang mit einer schlummernden Tabes dorsalis oder mit Hydrorrhoea nasi nervosa und bezeichnet sie als Schleimsekretionsneurose. Kaufmann (1910) (7) nimmt auch das gegenteilige Verhalten an, eine Amyxorrhoea — nach Schütz besser Amyxia genannt —, die aber experimentell noch nicht bewiesen ist.

Mit diesen Ergebnissen begnügte man sich lange Zeit. Erst Dienst (8) griff 1925 das Problem wieder auf. Wenn man einen elektrischen Strom durch den Magensaft leitet, werden die darin enthaltenen Kolloide ausgeflockt. Sie können als Filterrückstand getrennt und gewogen werden. Voraussetzung dabei ist allerdings, daß Magenschleim = Gesamtkolloide ist, was noch nicht bewiesen ist. Pullo (9) gab 1927 eine andere Methode zur quantitativen Bestimmung des Schleims im Magensaft an: Vom Saft

wird der oben schwimmende, exogene Schleim entfernt und dann der Saft mit der Hälfte oder gleichem Volumen einer 5%-Sodalösung versetzt, um ihn zu homogenisieren. Zu 3 ccm dieser Flüssigkeit gibt man 0,2 ccm 10%ige basische Bleiacetatlösung und filtriert. Die Differenz: 3 ccm minus Filtratflüssigkeit ergibt die Schleimmenge aus den 3 ccm Magensaft und läßt die Gesamtschleimmenge errechnen.

Einen neuen starken Auftrieb bekam die Erforschung des Magenschleims seit dem Jahre 1930; besonders der amerikanische Autor Fogelson (10) hat sich mit dem Magenmucin beschäftigt und viele wichtige Erkenntnisse stammen von ihm und seinen Mitarbeitern. Er fand, daß Mucin das Auftreten freier HCl verhindere, wenn man es in den tätigen und durch 1 mg Histamin s. k. gereizten Magen eines Pawlow-Hundes einbringt. Eiereiweiß, Gelatine, Fleisch, zeigen bei gleichen Versuchsbedingungen diesen Effekt nicht. Das Mucin wirkt nach Fogelson also säurebindend und -erniedrigend. Fogelson war auch der erste, der Mucin therapeutisch verwendet. Er gab bei den entsprechenden, mit Übersäuerung einhergehenden Krankheiten stündlich 1 Tablette zu 1 g, dazu zu jeder Mahlzeit ca. 30 g gepulvertes Mucin. Zur Herstellung von genügenden Mengen verwendete er Schleimhaut von Schweinemägen und ließ sich am 27. X. 31 ein amerikanisches Patent (Nr. 1829270) darauf geben: die Schleimhaut wird mit HCl ausgezogen und die erhaltene Mucinlösung filtriert. Dann wird sie mit Na_2CO_3 auf $p_H = 4{,}5$ eingestellt und mit gleichem Volumen Alkohol versetzt. Das entstehende gelatinartige Produkt wird mit Wasser gewaschen, mit Na_2CO_3 auf $p_H = 7$ eingestellt, dann getrocknet und gepulvert. 1 g des gepulverten, leicht säure- und alkalilöslichen Mucins vermag 15 ccm 0,5%ige HCl-Lösung zu neutralisieren.

Die therapeutische Verwendungsmöglichkeit wurde begierig aufgenommen. Kim und Ivy (11) fanden im Tierversuch am Hund, daß Mucin künstliche Ulcera duodeni verhindern kann. Man verwendete nun Mucin in der Behandlung hartnäckiger Ulcera ventriculi und duodeni, in der Überlegung, daß es als der im Magen normal vorkommende Säureregulator viel biologischer sei, als

z. B. die großen Alkaligaben bei der Sippy-Kur. Es zeigte überraschende Erfolge, aber auch zahlreiche unerklärbare Versager. Eine mögliche Erklärung für letztere gaben Rivers, Vanzant und Essex (12), welche fanden, daß in ungereinigten Handelspräparaten von Mucin oft sehr große Mengen von Histamin (bis 700 mg%!) enthalten waren. Bevor nicht das Mucin von diesen schädlichen Begleitstoffen gereinigt sei, müsse man es für die Therapie vollständig ablehnen.

Jones und Ivy (13) untersuchten das Mucin auf andere Weise. Sie fanden, daß sich ein Handelspräparat zu 60% in Alkohol lösen ließ, also zu 60% aus Pepton bestand. Die säurebindende Kraft des Mucins beruht nach ihrer Ansicht also auf seinem hohen Peptongehalt.

Mittlerweile regte sich auch anderswo die Forschung über den Magenschleim. Die chirurgische Klinik in Straßburg unter Leriche ging — allerdings mit anderer Fragestellung — an die Klärung seiner Beziehungen zur Ulkusentstehung.

Fontaine (14) faßte 1932 diese Ergebnisse zusammen: Der mit Mucikarmin färbbare Oberflächenschleim im Hundemagen nimmt an Menge vom Fundus zum Pylorus hin ab. Die Fundusschleimhaut scheint gegen die peptische Schädigung durch eine stärkere Schleimschicht besser geschützt zu sein, als die des Antrum.

Trotz all dieser verschiedenartigen Forschungen gelang es aber nicht, wirklich Klarheit über die Physiologie und Pathologie des Magenschleims zu schaffen, da immer noch einige grundlegende Erkenntnisse fehlen. Man weiß z. B. bis heute noch nicht sicher, ob der Magenschleim ganz identisch mit „Mucin" ist, man hat auch das Mucin als zusammengesetzten, hochmolekularen Eiweißkörper noch nicht rein darstellen können, man kennt noch nicht das Verhältnis von Wandschleim und in Saft gelöstem Schleim und — was das Wichtigste ist — man hat auch noch keine einheitliche und genaue Bestimmungsmethode. Viele Wege wurden dafür begangen.

Webster (15) ging von den Ergebnissen Hammarstens (s. o.) aus. Er neutralisiert den Magensaft mit NaOH, säuert mit Essig-

säure an und fällt ihn mit 1—2 Volumen Aceton aus. Aus dem Niederschlag ergibt sich ein Na-Salz einer Monosulfo-Mukoitinsäure, das in Säuren unlöslich, in H_2O und Alkalien löslich ist. Nach Säurehydrolyse des Produktes erfolgt Reduktion von Fehlinglösung, entsprechend einem Gehalt von 22,2% Glukose.

Dienst (16) bestimmte die Menge des Magenschleims durch Ermittlung des Gesamt-N im Magensaft nach der Methode von Kjeldahl. Beim Vergleich der gefundenen Eiweißwerte mit der aktuellen Azidität stellte er ein reziprokes Verhältnis fest: Niedere Eiweißwerte bei hohen HCl-Werten und umgekehrt. Daraus schloß er auf eine Säurebindung durch das Mageneiweiß und sah in diesem einen wichtigen Faktor zur Regulierung der aktuellen Azidität. Kalk und Bonis (17) verneinten ihrerseits die Säurebindungsfähigkeit des Schleims und belegten ihre Behauptung mit Dialyseversuchen, bei denen in der Hülse nur kolloidale Substanzen zurückblieben, also Schleim, jedoch keine Cl-Ionen. Ich will indes nicht weiter in diese Streitfragen der Forschung vorstoßen, sondern bei der Schilderung der einzelnen Darstellungsmethoden bleiben.

Webster und Komarow (18) setzten 1932 die Versuche nach der schon oben angegebenen Methode fort. Sie verwendeten Magensaft von Hunden, der nach Scheinfütterung mit Ösophagus- und Magenfistel gewonnen war. Die Methode sei kurz geschildert:

Die Saftportionen werden alle $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunden gesammelt, sofort durch je ein eigenes Filter filtriert, mit NaOH neutralisiert, mit 1% Essigsäure angesäuert und mit $1^1/_2$ Volumen Aceton gefällt. Es erscheint sofort ein weißer flockiger Niederschlag. Das Glas bleibt über Nacht im Kühlschrank stehen, dann wird die klare Flüssigkeit abgegossen. Das Filtrat wird von der Mutterlösung durch Zentrifugieren abgetrennt und noch zweimal mit Acetonwasser (1,5 : 1) ausgewaschen. Dann waschen in Alkohol in steigender Konzentration und in Äther, trocknen und pulvern. Es ergibt sich ein weißgraues Pulver, sehr schwer löslich in aqua dest., unlöslich in verdünnter und konzentrierter Essigsäure oder Mineralsäuren. Die Substanz gibt alle Eiweißproben und enthält keinen Phosphor. Die Elementaranalyse interessiert hier nicht

weiter. Eine Reduktion von Fehlinglösung erfolgt nicht, erst nach dreistündiger Hydrolyse mit $2n \cdot H_2SO_4$; dann aber stark: 12,6 bis 12,8%, berechnet als Glukose.

Im weiteren Verlauf der Versuche änderten Webster und Komarow die Versuchsbedingungen derart, daß sie einmal die Hunde fortlaufend fütterten, einmal nur alle Stunde je 5 Minuten. Die erhaltenen Säfte wurden gleichmäßig weiterverarbeitet, mit der Abänderung, daß sie direkt mit zwei Volumen Aceton gefällt wurden. Der Niederschlag erschien sofort, senkte sich rasch und die überstehende Flüssigkeit konnte schon nach 30 Minuten abdekantiert werden. Die Weiterbehandlung war mit unwesentlichen Änderungen dieselbe wie oben. Die Menge der Trockensubstanz betrug 1,5 bzw. 1,22 g pro Liter. Von den Untersuchungsergebnissen interessiert hier nur das genau gleiche Verhalten der Substanzen vor und nach der Hydrolyse. Diese hohe Reduktionskraft nach Hydrolyse, zusammen mit dem Fehlen von Phosphor, einem geringen N-Gehalt und dem Gehalt an organischen Sulfaten, ist bezeichnend für Mucoproteine.

Auch für den Oberflächenschleim gaben Webster und Komarov eine Bestimmungsmethode an. Wenn man den alkalisch gemachten Magensaft mit gleichem Volumen Alkohol versetzt, schwimmen nach ein paar Minuten die Fäden und Klumpen an der Oberfläche, während ein geringer, flockiger Niederschlag sich senkt. Die obenschwimmende Substanz wird weiterbehandelt, wie oben geschildert. Die Menge beträgt 0,6%. Wiederum sind alle Eiweißproben positiv, wiederum erfolgt Reduktion von Fehlinglösung erst nach 3stündiger Hydrolyse mit $2n \cdot H_2SO_4$. Dann jedoch sehr stark: 31—35%, berechnet als Glukulose. Diese aus dem Oberflächenschleim gewonnene Substanz ist aber chemisch weitgehend verschieden von den aus dem Saft gewonnen, obwohl es sich bei allen sicherlich um Mucine handelt.

Helmer, Fouts und Zerfas (19) untersuchten das Verhältnis der Schleimsekretion zur Azidität des Magensaftes. Sie bestimmten den Schleimgehalt mittels dessen Reduktionsvermögen nach Säurehydrolyse und fanden, ohne aber genauere Daten oder Zahlen anzugeben, daß die Kurve dieser reduzierenden Substanzen par-

allel geht mit denen des N und P, aber sich zur Azidität reziprok verhält.

Bradley (29) setzte zu Verdauungsversuchen von Fibrin durch Pepsin Mucin zu, das er vorher durch Dialyse von Beimischungen (Aminosäuren, Peptiden) gereinigt hatte. Er konnte eine deutliche Hemmung feststellen, besonders am Anfang der Versuche und im optimalen p_H-Bereich.

Anderson, Fogelson und Farmer (21) untersuchten die Qualität des Handelsmucins, indem sie es zuerst einer peptischen Verdauung unterwarfen, dann mit 95%igem Alkohol ausfällten, zentrifugierten und im Vakuum bei 50° trockneten. Dann werden 0,1 g Mucin mit 50 ccm $2n \cdot H_2SO_4$ 2 Stunden im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Anschließend werden 2 ccm dieser Flüssigkeit mit $n \cdot NaOH$ gegen Phenolphthalein neutralisiert und nach der Methode von Somogyi-Shaffer-Hartmann der Gehalt an reduzierender Substanz bestimmt. Auch hier fehlen genauere Daten.

Die gleichen Autoren (22) untersuchten mit dieser Methode auch den Mucingehalt des menschlichen Magensaftes, indem sie 5 ccm Saft mit ebensoviel $4n \cdot H_2SO_4$ hydrolysierten und ihn dann wie oben weiterverarbeiteten. Das Ergebnis wird ausgedrückt in mg der reduzierenden Substanz pro ccm Magensaft. Beim Gesunden, bei Diabetes und Achylie fanden sie 1—2 mg/ccm, bei Ulcus duodeni weniger als 1 mg/ccm. Diese Ergebnisse waren es vor allem, die uns zu den weiter unten angeführten eigenen Versuchen veranlaßten. Diese bisher aufgezählten Bestimmungsmethoden stammten fast alle von einem bestimmten Kreis amerikanischer Autoren. Man suchte aber das Problem des Magenschleims auch noch von anderen Angriffspunkten her zu lösen.

Miller und Dunbar (23) bestimmten die Viskosität des Mucins bei verschiedenem p_H und fanden sie am größten bei seinem isoelektrischen Punkt, den sie mit $p_H = 4{,}98$ angaben.

Groák (24) trennte den ausgeheberten Magensaft in zwei Teile, einen schleimreichen und einen schleimarmen und titrierte beide elektrometrisch. Er fand, daß in dem normalen und hyperaziden p_H-Bereich eine Pufferwirkung des Schleims nicht besteht.

Kiss (25) versuchte, eine einfache Bestimmungsmethode für den Schleim zur allgemeinen klinischen Anwendung zu bringen. Er filtriert 50 ccm Magensaft durch Filter immer gleicher Art und Größe, bestimmt empirisch die Durchlaufsgeschwindigkeit (sie ist vermindert mit steigendem Schleimgehalt), liest viermal in 1 Stunde die Filtratmengen ab und stellt damit den Begriff eines „Filtrationsquantum“ auf $= \frac{\text{Summe der Filtrate}}{4}$. Auch diese Zahl erniedrigt sich mit steigendem Schleimgehalt.

Burger, Hartfall und Witts (26) griffen wieder auf die Methode von Dienst zurück, den Magenschleim mittels seiner N-Komponente mengenmäßig zu erfassen. Der Gesamt-N wird aus 10 ccm Saft nach Kjeldahl bestimmt, der Rest-N nach Folin-Wu, mit der Änderung, daß die Eiweißfällung und die ganze weitere Verarbeitung bei $p_H = 4$ erfolgen soll. Zur Schleimbestimmung wird der Magensaft mit gleichem Volumen Eisessig gefällt und bleibt 24 Stunden stehen. Dann wird der gefällte Schleim zentrifugiert und aus der klaren überstehenden Flüssigkeit N bestimmt. Es gelten die Gleichungen: Gesamt-N minus N aus der überstehenden Flüssigkeit = N-Gehalt des Schleims. Ferner: Gesamt-N minus Rest-N minus Schleim-N = N-Gehalt des löslichen Mucoproteins.

In jüngster Zeit wurde auch die Nephelometrie in den Dienst der Forschung zur Schleimbestimmung gestellt: Garin, Bernay und Vinzent (27) fanden so, daß der Mucingehalt in Magensaftproben in manchen Fällen von Gastritis vermindert, in manchen wieder vermehrt war. Vinzent (28) gibt eine quantitative Bestimmungsmethode an, deren Prinzip auf der bekannten Tatsache beruht, daß Mucin in Alkalilösungen löslich ist und daraus durch Essigsäure wieder gefällt werden kann. Eine photometrische Ablesung vor und nach dem Essigsäurezusatz läßt den tatsächlichen Mucingehalt errechnen. Als Testsubstanz wird ein aus Schweinemagenschleimhaut hergestelltes Mucin verwendet. Die Fehlergrenze dieser Methode liegt angeblich nur zwischen $\pm 5\%$. Fehler können durch die Anwesenheit von Speichel, Galle, Blut oder Nahrungsresten im ausgeheberten Magensaft entstehen.

Aus der Vielzahl der bisher angeführten Methoden kann man ersehen, wie schwer die Frage der genauen Magenschleimbestimmung zu lösen ist, aber auch, daß sie bis jetzt noch nicht voll befriedigend gelöst ist. Es würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiteu, wenn ich mich nun im einzelnen auch noch mit all den verschiedenen Ansichten auseinandersetzen wollte, welche Wirkung der Magenschleim entfaltet. Sicherlich bedarf es noch vieler experimenteller Untersuchungen, um zu entscheiden, ob etwa der Schleim die HCl im Saft physikalisch oder chemisch bindet, ob er sie neutralisiert oder nur verdünnt, wieweit er als Puffer wirkt, usw. [Bolton und Goodhart (29); Mitchell (30)]. Ich will mich auch nicht auf die Streitfragen über die mögliche chemische Zusammensetzung der Schleimsubstanzen einlassen. Neuerdings wurden ja schon ganz gesichert scheinende Tatsachen wieder in Zweifel gezogen. López-Suárez (31) und Levene (32) hatten als kennzeichnenden Hauptbestandteil des Schleims die Mucoitinschwefelsäure erklärt. Blix, Oldfeldt und Harlberg(33) stellten nun am Beispiel des Submaxillaris-Mucins fest, daß der Schwefel in ihm nur in so geringer Menge vorhanden sei (0,3%), daß er nicht als wichtiger Bestandteil in Betracht kommen könne. Nach ihnen kommt hauptsächlich noch ein anderes Kohlehydrat in Betracht, ein di-Mannoseartiger Stoff, dessen genaue chemische Aufklärung aber auch noch nicht endgültig gelungen ist.

Ich will an dieser Stelle nur noch auf einige zusammenfassende Arbeiten näher eingehen, die in den letzten Jahren von deutscher Seite her erschienen sind und die die Probleme gut beleuchten. Bucher (34) studierte 1932 in genauen Untersuchungen das Wesen der Schutzwirkung des Magenschleims. Zuerst gibt er eine chemische Analyse des Schleims, die auf die Ansichten von Levene (32) zurückgeht: als Glykoproteid besteht er aus Eiweiß, Kohlehydraten und Mucoitinschwefelsäure; diese läßt sich aufspalten in H_2SO_4 und Mucoitin, wobei das letztere wieder in Essigsäure, Glukosamin und Glukuronsäure zerfällt. Den Aggregatzustand des Schleims hat Bucher ultamikroskopisch und röntgenspektroskopisch untersucht: der Magenschleim besteht nach ihm in seinem färbbaren, korpuskulären Anteil aus protoplasma-

tischen, mikronischen bis submikronischen Mizellen von wahrscheinlich amorpher Gestalt in einer Größenordnung um 250 μμ. Bezüglich der Kolloidchemie des Schleims hat sich Bucher mit dem Quellungsvermögen, der Viskosität und der Säurebindungsfähigkeit befaßt. Die Quellung vollzieht sich unter beträchtlicher Volumzunahme, wobei sich der Schleim je nach dem p_H-Milieu als Ampholyt benimmt. Die HCl-Quellung erfolgt:

1. rein mechanisch durch die Gesamt-Oberflächenaktivität,

2. durch chemische Bindung = Adsorption an das Albumin des Schleims.

Die Viskosität ist groß bei hoher (H^+) und umgekehrt. Die Säurebindung erfolgt n i c h t in Form von Neutralisierung der überschüssigen HCl, sondern durch wechselnden HCl-Gehalt des Schleims. Bucher bezeichnet den Schleim als ein säuregequollenes, gelatinöses Hydrosol oder als säuregequollene kolloide Membran, die den Magen auskleidet. Die Säurequellung des Magenschleims besteht im wesentlichen in einer Koagulation seiner Gelmizellen und ist teilweise reversibel. Damit steigt, wie oben erwähnt, die Viskosität bedeutend an. Die p_H des Schleims in vivo ist nicht, wie bisher irrtümlich angenommen, alkalisch, sondern bewegt sich zwischen p_H = 3,5 und 7 und ist bei Anwesenheit eines normalen Magensaftes optimal sauer. In diesem Zustand der Säurekoagulation adsorbiert der Schleim fast gar kein Pepsin, da dessen isoelektrischer Punkt bei p_H = 3—3,5 liegt, was auch das optimale Säure-p_H des Schleims ist. Dieses Optimum sowohl mechanischer Qualität als auch fermentchemischer Inaktivität bildet das eigentliche Schutzprinzip des Magenschleims. Bucher bezeichnet die Elastizität dieses Quellungszustandes als „Tectodynamik" und stellt nach den Ergebnissen von Diffusionsversuchen verschiedene Zustandsbilder der Schleimmembran auf:

1. die prosekretorische, schwach saure Quellung = tectolabile Phase,

2. die azidorrhagische Phase während der Saftsekretion,

3. die tectoazidostabile Phase nach Schluß der Sekretion, während der aktiven Verdauungsperiode.

Letztere entspicht dem Zustand der optimalen Säurekoagulation. Die Erkenntnis Buchers, daß der Schleim nur bei normaler HCl-Konzentration des Magensaftes seine optimale Schutzwirkung entfalten kann, ist, teleologisch gesehen, sehr bedeutungsvoll. Bucher wendet sich schließlich gegen die Alkalitherapie, besonders von Sippy, da das Alkali den Dispersitätsgrad des Schleims erhöht, ihn damit gegen den Verdauungssaft weniger widerstandsfähig macht und so mehr schadet als nützt.

Baltzer (35) kommt 1933 zu dem Ergebnis, daß eine genaue Bestimmung des Magenschleims noch nicht möglich ist. Nach ihm ist der Schleim nur ein Kolloid des Magensaftes, das sich nur durch seine hochviskösen Eigenschaften abhebt. Der ohnehin geringe N-Gehalt kann das Säurebindungsvermögen nicht erklären. Dieses geschieht durch Aminogruppen. Der Hauptteil der Gesamt-N im Saft sind sogenannte „Restkolloide" (wahrscheinlich nicht säurebindende NH-Gruppen). Diese Kolloide sind wahrscheinlich Polypeptide, die nicht zum Schleim gehören, aber bei der Fällung mit ihm mitgerissen werden. Auch die säurebindenden NH_2-Gruppen gehören nicht zum Schleim selbst, sondern zu mitgefällten Eiweißbeimengungen. Will man also als Maßsystem bei der quantitativen Bestimmung des Magenschleims den N-Gehalt wählen, so ergeben sich durch diese wechselnden Beimengungen falsche Ergebnisse. Die Schleimbestimmung mittels der Viskositätmessung scheitert daran, daß dieser je nach seinem Ursprung aus super- oder subazidem Saft verschieden viskös ist, obwohl man ihn im gleichen alkalischen Medium verarbeitet. Die Bestimmung des Schleims nach seinem Reduktionsvermögen ergibt nach Baltzer ungenaue Werte infolge der oben erwähnten wechselnden Eiweißbeimengungen, aber auch infolge etwaiger Alterung des Schleims. Trotz dieser pessimistischen Ansichten gibt Baltzer am Schlusse der Arbeit eine Reihe von angeblich guten Bestimmungsmethoden an, die hier kurz wiedergegeben seien:

A. Gesamt-N im Magensaft.

1 ccm Aceton und 1 ccm Magensaft bringt man in einen Kjeldahlkolben, gibt 10 ccm aqua dest. und 2 ccm konz. H_2SO_4 zu

und verascht. Nachdem das Aceton verdampft ist, gibt man eine Messerspitze voll K_2SO_4, 7 Tropfen Kupfersulfat und 5 Tropfen Perhydrol zu und verascht weiter, bis die Flüssigkeit klar ist. Weitere Bestimmung, wie beim Kjeldahl. Berechnung: verbrauchte n/100 H_2SO_4 mal 14,0 = mg/% N.

B. Stickstoffbestimmung im Niederschlag der Acetonfällung.

In ein Zentrifugenglas kommen: 10 ccm Magensaft, 2 ccm 20%-Sulfosalizylsäure, 15 ccm Aceton. Nachdem gut mit einem Glasstab umgerührt ist, bringt man die Flüssigkeit in ein Wasserbad von 38—40° und läßt solange stehen, bis der Magensaft ausgeflockt ist (3—5 Min.). Dann zentrifugiert man dekantiert und wäscht den Niederschlag zweimal an der Zentrifuge mit 5 ccm wässriger Acetonlösung aus (5 ccm Aceton auf 50 ccm Wasser). Dann wird der Niederschlag verascht, wie beim Kjeldahl. Es ist darauf zu achten, daß beim Beginn des Kochens der Niederschlag nicht zu sehr s häumt und so aus dem Kolben herauskocht. Berechnung: verbrauchte Menge n/100 H_2SO_4 mal 1,4 = mg/% N im Niederschlag.

C. Reduktionsvermögen des Niederschlags.

In ein Zentrifugenglas kommen: 3 ccm Magensaft, 1 ccm 20%-Sulfosalizylsäure und 3 ccm Aceton. Dann ins Wasserbad von 38° bis zur Aufflockung. Dann zentrifugieren, abdekantieren und dreimaliges Nachwaschen des Niederschlags an der Zentrifuge mit je 5 ccm H_2O. Der Niederschlag wird dann in 1 ccm n/10 NaOH gelöst und nach Zugabe von 5 ccm 0,45%-$ZnSO_4$ weiterverarbeitet nach Hagedorn-Jensen. Der sich aus der Tabelle ergebende Glukosewert wird nach Abzug des Leerversuches mit $\frac{100}{3}$ multipliziert. So erhält man das Reduktionsvermögen von 100 ccm Magensaft, berechnet als Glukose.

D. Bestimmung des Extinktionskoeffizienten (Stufenphotometer).

3 ccm Magensaft plus 1 ccm 20%-Sulfosalizylsäure werden 3 Min. stehen gelassen, dann in die 5 mm-Küvette gefüllt; die andere Küvette voll aqua dest. Als Farbfilter dient S 50. Der abgelesene Wert wird in der Tabelle des Extinktionskoeffizienten nachgeschlagen unter der Rubrik D%. Der entsprechende Wert

unter K ist der gesuchte Koeffizient. Liegt die Ablesung unter 20, so wird in einem zweiten Versuch der Magensaft vorher verdünnt und dann das Resultat entsprechend berechnet. Einem Extinktionskoeffizienten von 0,1 entspricht ein Eiweiß-N-Gehalt von 0,1 mg/% und ein Eiweiß-Reduktionsvermögen von 0,55 mg/%.

E. Viskositätsbestimmung im Magensaft.

1. Im Originalmagensaft:

10 ccm Saft werden mit gesättigter K_2CO_3-Lösung gegen Phenolphthalein neutralisiert. Dann dazu 1 ccm dieser K_2CO_3-Lösung und 4 ccm aqua dest. Man läßt einige Minuten stehen und bestimmt die Durchlaufszeit mit Hilfe des Ostwald'schen Viskosimeters. Nebenher läuft ein ebenso behandelter Leerversuch, bei dem der Magensaft durch 10 ccm H_2O ersetzt ist, und 1 ccm 20%-Sulfosalizylsäure zugegeben ist.

Viskosität im Magensaft: $\frac{\text{Durchlaufzeit des Saftes}}{\text{Durchlaufzeit des Leerversuchs}}$ mal 10.

2. Im gefällten Magensaft:

10 ccm wie oben neutralisierter Magensaft plus 2 ccm 20%-Sulfosalizylsäure plus 15 ccm Aceton. Der gefällte Magensaft wird zentrifugiert und filtriert, das Filtrat wird bis auf 6 ccm im trockenen Luftstrom eingedunstet. Dann dazu 1 ccm gesättigte K_2CO_3-Lösung plus H_2O ad 15 ccm. Nach einigen Minuten Bestimmung der Durchlaufzeit, wie oben. Daneben läuft wieder ein Leerversuch mit H_2O statt Magensaft.

Viskosität im gefällten Magensaft: $\frac{\text{Durchlaufzeit des gefällten Saftes}}{\text{Durchlaufzeit des Leerversuches}}$ mal 100.

Die Feststellungen Baltzers, die im Widerspruch stehen zu den Ergebnissen von Dienst (16), Bucher (34) und Henning und Norpoth (36), lösten erwartungsgemäß bald erneuten Widerspruch aus. Mahlo und Mulli (37) dialysierten Magensaftproben und erhielten so ein von Carbonaten und Phosphaten freies Mucin. Mit dieser Substanz stellten sie elektrometrische Titrationskurven auf und fanden ein sehr erhebliches Säurebindungsvermögen, das sich mit den von Fogelson (10) gefundenen Werten deckt. Diese

Autoren bestätigen auch die Ergebnisse Buchers (34), daß die Säurebindung reversibel ist, und glaubten, daß der Schleimgehalt im Magensaft deshalb nur ziemlich gering sei. Sie sind der Meinung, daß das Mucin im nüchternen Magen alle HCl-Werte absorbiert, die über dem physiologischen p_H des Magensaftes liegen. Nach ihnen erfolgt bei Beginn der Verdauung die HCl-Abgabe zuerst durch die Entsäuerung des „Schleimsees" durch Diffusion, dann erst durch Beginn der Saftproduktion. Umgekehrt vermag der Schleim den zurückfließenden alkalischen Duodenalsaft zu binden und verhindert so eine Verschlechterung der Verdauungsbedingungen im Magen. Im nüchternen Zustand soll ein so durch Carbonate alkalisch gemachtes Mucin sekretionsanregend wirken.

Während so die theoretische Forschung noch zu keiner einheitlichen Anschauung, weder über die chemische Zusammensetzung noch über die physiologische Wirkung des Magenmucins gekommen ist, hat sich die Therapie dieses Mittel schon zunutze gemacht und gute Erfolge damit gezeitigt. Fogelson (10) hatte gefunden, daß bei Ulcus ventriculi ein quantitativer Mucinmangel besteht. Er setzte diese Erkenntnis in die Tat um und gab seinen Kranken mit Ulcus ventriculi oder duodeni Mucin in großen Mengen. Er gab stündlich 1 Tablette zu 1 g und zu jeder Mahlzeit noch ca 28 g gepulvertes Mucin. Nach einer Umfrage bei allen Ärzten der Vereinigten Staaten, die Kranke mit Mucin behandelt hatten, faßte er 1935 alle bis dahin vorhandenen Fälle in einer Statistik zusammen. Von 555 Fällen waren nach der Behandlung:

348 = 62,7% symptomfrei,
114 = 20,5% gebessert,
93 = 16,8% nicht gebessert.

Von diesen letzten 93 waren aber nur 32 echte Versager, da die übrigen 61 die Behandlung nicht ganz durchführten, sich zwischendurch operieren ließen usw. Die bereinigten Zahlen lauten:

348 = 71,9% symptomfrei,
114 = 23,0% gebessert,
32 = 5,1% Versager

Die Durchschnittszeit der Behandlung bis zur Symptomfreiheit betrug nur ca 7 Tage. Beobachtungen über Dauerheilungen fehlen vorläufig noch.

Nach einigen Rückschlägen, die durch Verunreinigung der Mucinpräparate mit Histamin erklärbar sind (s. o.), kamen andere Autoren (Bloch und Rosenberg [38], Miller und Holmes [39]), in neuester Zeit Jones (40), Underwood (41) zu den gleichen, günstigen Ergebnissen. In Frankreich empfiehlt Leriche und seine Schule schon seit Jahren die Mucintherapie des peptischen Ulcus (Monceaux [42]), in Deutschland berichten Henning und Norpoth (36), Mahlo und Mulli (37) und zuletzt Rotthauwe (43) über ihre guten Erfahrungen mit der Mucinbehandlung. Letzterer verwendete mit Erfolg geringere Mengen (7mal täglich 1 Teelöffel) und hatte bei all seinen, nebenbei röntgenologisch sichergestellten Ulcera nur gute Heilungserfolge. Sicherlich sind mit dem Präparat der Firma Nordmark noch weitere Versuche angestellt, die nicht veröffentlicht sind.

Experimenteller Teil.

Für meine Arbeit lag zu Beginn die Fragestellung folgendermaßen: Wie aus dem bisher angegebenen Schrifttum ersichtlich ist, kann das Mucin des Magensaftes auf verschiedenem Wege dargestellt werden (Pullo; Fogelson; Webster; Webster und Komarov; Dienst; Helmer, Fouts und Zerfas; Anderson, Fogelson und Farmer; Burger, Hartfall und Witts; Garin, Bernay und Vinzent; Baltzer). Bei allen Autoren fehlen aber größere Zahlenreihen über die Menge des im Magensaft vorhandenen Mucins. Es gilt also, quantitative Mucinbestimmungen durchzuführen, eine etwaige Abhängigkeit der Mucinmenge vom herrschenden p_H zu finden und im isoelektrischen Punkt des Mucins eine möglichst quantitative Ausfällung zu erzielen. Erst wenn man über die Mengenverhältnisse des Mucins im Magensaft hinreichend unterrichtet ist, läßt sich eine rationelle Behandlung mit Mucin treiben. Dies ist aber schon deshalb von Wichtigkeit, weil das vorhandene

Mucinpräparat nicht sehr angenehm einzunehmen und außerdem noch ziemlich teuer ist. Die vorliegende Arbeit ist nur die Grundlage für eine Reihe weiterer, die in dieser Richtung hin weiter vorstoßen werden.

Zuerst wurde das Mucinpräparat, das uns die Firma Nordmark freundlichst zur Verfügung stellte, auf seinen Gehalt an reduzierender Substanz, berechnet als Glukose, untersucht. Die Tabletten wurden sehr fein gepulvert und damit eine 1%ige Lösung hergestellt, wobei sich aber immer ein Bodensatz bildete. Der Glukosegehalt wurde aus $^1/_2$ oder 1 ccm dieser Lösung nach der Methode von Hagedorn-Jensen bestimmt. Es wurden Parallelversuche vorgenommen, bei denen die Lösung entweder geschüttelt und unfiltriert verarbeitet wurde, oder filtriert, oder zentrifugiert, oder mit Kaolin geschüttelt und filtriert, oder mit $c\gamma = Al(OH)_3$ geschüttelt und 1 Stunde zentrifugiert wurde. Der %-Gehalt an freier Glukose vor der Hydrolyse betrug 24 Stunden nach Herstellung der Mutterlösungen 2,91—3,02%, bei einer zweiten Lösung 1,72—2,46%.

Die Unterschiede der Ergebnisse der einzelnen Behandlungsarten waren belanglos. Bei längerem Stehen der Mutterlösung stellten sich stets höhere %-Werte ein. Das Optimum an %-Glukose (4,86—5,28%, bzw. 4,13—4,32%) fand sich stets nach 3—4 Tagen. Bei weiterem Stehen sank die Glukoseausbeute wieder ab, bis zu einem Minimum von 1,01% nach 12 Tagen. Dies erklärt sich wohl durch bakterielle Wirkung, da nachweislich mikroskopisch, trotz eines Konservierungszusatzes, sich bereits ausgedehnte Bakterienrasen gebildet hatten.

Dann wurde eine 0,2%ige Mucinlösung hergestellt, davon je 3 ccm mit je 1 ccm einer 2n-, 3n-, 4n-H_2SO_4 versetzt und im kochenden Wasserbad 1, 2 und 3 Stunden hydrolysiert. Als Optimum der Hydrolyse aus diesen verschiedenartigen Versuchen fand sich eine 2-stündige Hydrolyse mit 3n-H_2SO_4. Anschließend wurden die Proben nach dem Abkühlen mit 4n-KOH gegen Phenolphthalein neutralisiert und mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllt. Zur Bestimmung wurde je 1 ccm verwendet.

	%-Gehalt an Glukose vor der Hydrolyse	Hydrolysezuwachs
Lösung 1:	4,16	14,17—21,25%
Lösung 2:	4,09	17,81—20,73%
Lösung 3:	3,70	22,21—29,71%

Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß aus dem Mucin-Nordmark durch energische Säurehydrolyse ein hoher Glukoseanteil abgespalten werden kann. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Angaben des Schrifttums (Hammarsten [2] u. a.), wonach diese Eigenschaft ein Hauptkennzeichen der Mucinstoffe ist. Die gefundenen Werte decken sich gut mit den im Schrifttum angegebenen Durchschnittswerten (s. Webster u. Komarov [18]). Das Mucin-Nordmark hat offenbar weitgehende Ähnlichkeit mit dem aus menschlichem Magensaft darstellbaren Mucin.

Während der Zeit dieser Vorversuche wurde der bei allen fraktionierten Magenausheberungen der Klinik anfallende und nach den klinisch nötigen Untersuchungen übrigbleibende Nüchternsaft gesammelt und in drei Flaschen im Eisschrank verwahrt, je nach seiner titrierten Gesamtazidität: 1. bis 20, 2. 20—40, 3. 40 und darüber. Zur Konservierung wurden die Säfte mit einigen Tropfen Chloroform versetzt und mit Toluol überschichtet. Es gelang so, die Säfte ca 2—3 Monate aufzuheben; danach machten, besonders beim subaziden Saft, dichte Bakterienrasen eine weitere Verarbeitung unmöglich. Die Säfte aus der Sammelperiode Januar-Februar 1936 sind im folgenden mit „Mischsaft I", die aus der Sammelperiode November-Dezember 1936 mit „Mischsaft II" bezeichnet. Außerdem wurde der Magensaft von 3 Patienten der gewünschten Aziditätsgruppen verarbeitet. Die notwendige Menge Saft wurde durch Aushebung des gesamten Nüchternsaftes an drei aufeinanderfolgenden Tagen und Mischen gewonnen. Dann wurden die Säfte einerseits titriert, wie üblich, andererseits ihre p_H bestimmt.

Für die Versuchsreihen wurde je eine größere Menge Saft durch ein Glycerinfilter filtriert. Zur p_H-Bestimmung wurde das Elektro-Potentiometer nach Lüers verwendet, mit Chinhydronelektrode und Chinhydronbezugselektrode. In Vorversuchen hatte sich her-

ausgestellt, daß der Zusatz von Pufferlösungen (s. Rona [44], Fermente) zum Magensaft zwecks Einstellung auf die verschiedenen p_H-Werte von $p_H = 3{,}0$ bis $p_H = 5{,}0$ eine zu große Verdünnung bedeutet hätte, nämlich bis 1 : 8. Es wurden deshalb rein empirisch immer 2 ccm des Filtrates mit n/10 HCl bzw. n/10 NaOH versetzt, p_H bestimmt und so das jeweils richtige Mischungsverhältnis gefunden. Subazide Säfte bedurften durchschnittlich eines Zusatzes von 0,6—0,1 ccm n/10 HCl zu den 2 ccm Filtrat, um sie auf die gewünschten p_H-Stufen von 3,0—5,0 einzustellen, superazide Säfte eines Zusatzes von durchschnittlich 0,6—0,8 ccm n/10 NaOH zu 2 ccm Filtrat für das gleiche Ergebnis. Die Fehlergrenze lag innerhalb + 0,1 g p_H.

War so das richtige Mischungsverhältnis zur Erzielung der gewünschten p_H-Stufen gefunden, so wurden in einem 50 ccm Erlenmeyerkolben 10 ccm Magensaftfiltrat mit der fünffachen Menge n/10 HCl, bzw. NaOH versetzt und mit Wasser auf 14 ccm aufgefüllt. Häufige parallele p_H-Messungen mit diesen fünffachen Mengen gewährleisten eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Modellversuche.

Zu den so eingestuften Proben wurde unter Umschütteln je 20 ccm Aceton zugesetzt. Es bildete sich immer sofort ein feiner, grauer Niederschlag, der sich aber nicht völlig absetzte. Die Flüssigkeit wurde dann $^1/_2$ Stunde scharf zentrifugiert (3500 Turen/Minuten), aus technischen Gründen in je 2 Zentrifugengläsern. Dann wurde die stets ganz klare überstehende Flüssigkeit abdekantiert, der Bodensatz vereinigt, zweimal mit 10 ccm Aceton gewaschen und je 15 Minuten zentrifugiert. Schließlich wurde abdekantiert und der Bodensatz im elektrischen Wärmeschrank bei 50° getrocknet. Es ergab sich ein grauweißes Pulver. Über die Ausbeute gibt Tabelle I Auskunft.

Tabelle I.

mg Trockensubstanz aus je 10 ccm Magensaft.

p_H =	3	3,5	4	4,5	5
subazide Säfte					
Mischsaft I	16,2	10,4	20,0	42,4	40,3
Mischsaft II	14,2	15,8	15,6	16,4	16,7
Pat. Str.	26,7	26,6	25,7	28,2	27,8
normazide Säfte					
Mischsaft I	14,7	16,3	18,8	21,0	21,4
Mischsaft II	16,4	17,2	19,6	20,2	20,5
Pat. O.	20,2	21,6	24,0	26,2	27,4
superazide Säfte					
Mischsaft I	16,0	12,1*	19,2	21,3	22,9
Mischcaft II	9,6	10,3	13,6	13,5	13,2
Pat. Gr.	9,6	10,8	11,8	12,2	13,2

* Großer Substanzverlust beim Dekantieren.

Darauf wurden die Pulverportionen gewogen, mit 2 ccm 3n-H_2SO_4 quantitativ in ein Reagenzglas überführt und das Wägeschälchen zweimal mit möglichst wenig Wasser nachgespült. Die Proben wurden 2 Stunden im kochenden Wasserbad hydrolysiert. Nach dem Abkühlen wurde jede Probe quantitativ in ein 50 ccm-Meßkölbchen übergespült, 1 Tropfen Phenolphthalein zugesetzt, mit 4n-KOH neutralisiert und mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. Die bei der Hydrolyse manchmal entstehenden Flocken gingen beim Neutralisieren stets völlig in Lösung. Von den auf 50 ccm aufgefüllten Proben wurden in Doppeluntersuchungen je 1 und 2 ccm zur Glukosebestimmung nach Hagedorn-Jensen verwendet. Es ergab sich, daß die Doppelbestimmungen immer außerordentlich gut übereinstimmten. Die in Tabelle II angegebenen $^0/_0$-Glukose sind die aus den 4 Ergebnissen errechneten Mittelwerte.

Tabelle II.

%-Gehalt an reduzierender Substanz, berechnet als Glukose.

p_H =	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0
subazide Säfte					
Mischsaft I	23,37	23,43	15,56	16,47	11,82
Mischsaft II	32,09	29,13	30, 2	30,68	31,05
Pat. Str.	21,86	23,73	22,44	20,71	20,59
normazide Säfte					
Mischsaft I	34,60	33,66	31,34	28,51	27,33
Mischsaft II	35,78	34,08	26,64	27,35	27,50
Pat. O.	27,97	27,92	25,28	21,66	20,84
superazide Säfte					
Mischsaft I	29,13	27,47	25,45	23,18	22,70
Mischsaft II	32,02	23,55	25,75	2[illegible],35	24,33
Part. Gr.	25,58	25,05	22,77	22,84	21,45

Einige Modellversuche schienen zur Klärung dieser ganzen Arbeitsweise dringend notwendig.

Im nativen Magensaft fanden sich 0,246–0,293 mg Glukose/ccm. Diese Werte decken sich überraschend gut mit den von Krause (45) angegebenen, die unabhängig von meinen Untersuchungen gefunden wurden. Um zu entscheiden, ob die reduzierende Substanz frei vorhanden ist oder durch das schwache Hydrolysieren bei der Methode von Hagedorn-Jensen erst frei wird, wurden Saftportionen mit Tierkohle entfärbt und polarisiert, sowie die Fehling'sche Probe angestellt. Alle diese Untersuchungen fielen negativ aus. Ein weiterer Modellversuch bestand darin, daß aus 2 Säften einerseits der Glukosegehalt bestimmt wurde, andererseits der Hydrolysezuwachs, nachdem 5 ccm Saft mit 2 ccm 3n-H_2SO_4 für 2 Stunden gekocht waren. Aus einem normaciden Saft mit dem Gehalt von 0,374 mg Glukose/ccm ergab sich ein Zuwachs von 0,808 mg/ccm = 216%, aus einem superaziden Saft mit dem

Anfangsgehalt von 0,253 mg/ccm einen Hydrolysezuwachs von 0,647 mg/ccm = 255,7 %. Aus diesen Versuchen, die nicht weitergeführt werden konnten, ergibt sich für eine etwaige spätere Arbeit die Aussicht (in Anlehnung an die Versuche von Anderson, Fogelson und Farmer [22]) den %-Gehalt an Glukose des Mucins direkt im Magensaft zu bestimmen, unter Umgehung der zeitraubenden Fällung.

Um weiterhin zu entscheiden, ob der Glukosegehalt des nativen Magensaftes in Verbindung steht mit dem darin enthaltenen Mucin, wurde der Glukosegehalt der überstehenden Flüssigkeit nach dem ersten Zentrifugieren bestimmt, also die Mischung von Saft und Aceton, und mit dem Ausgangsgehalt verglichen.

nativer Saft:	überstehende Flüssigkeit
subazider Saft: 0,145 mg/ccm	0,095—0,182 mg/ccm
normazider „ 0,359 mg/ccm	0,173—0,259 mg/ccm
superazider „ 0,276 mg/ccm	0,189—0,246 mg/ccm

Diese Werte gingen nicht parallel zu den p_H-Stufen

Aus diesen wenigen Versuchen ergibt sich offenbar, daß durch die Vornahme der Fällung der von vornherein vorhandene Zuckergehalt nicht, oder nur sehr unwesentlich beeinflußt wird. Eine kleine Minderung des Zuckergehaltes wäre wohl durch Adsorption an die gefällte Substanz zu erklären.

Besprechung der Ergebnisse.

Die bisherigen Untersuchungen im Schrifttum, die sich mit der Bestimmung des Mucingehaltes des Magensaftes befassen und sich bemühen, andere Eiweißsubstanzen, welche keinen Mucincharakter tragen, abzutrennen bzw. mitzubestimmen, haben noch zu keinem allseitig befriedigenden Ergebnis geführt. Dies mag meines Erachtens hauptsächlich daran liegen, daß die Autoren nur unter nach eigenem Ermessen gewählten und einseitigen Versuchsbedingungen gearbeitet haben, sowohl, was die Gewinnung des Magensaftes betrifft, als auch bezüglich der Bedingungen

Tabelle III: Übersicht.

	subazide Säfte						normazide Säfte						superazide Säfte					
	mg-% Trockensubstanz			% Glukose dieser Trockensubstanz			mg-% Trockensubstanz			% Glukose dieser Trockensubstanz			mg-% Trockensubstanz			% Glukose dieser Trockensubstanz		
	Mischsaft I	Mischsaft II	Patient Str.	Mischsaft I	Mischsaft II	Patient Str.	Mischsaft I	Mischsaft II	Patient Ost.	Mischsaft I	Mischsaft II	Patient Ost.	Mischsaft I	Mischsaft II	Patient Gr.	Mischsaft I	Mischsaft II	Patient Gr.
H = 3,0	162	142	267	23,37	32,09	21,86	147	164	202	34,60	35,78	27,97	160	96	96	29,13	32,02	25,58
3,5	104	158	266	23,43	29,13	23,73	163	172	216	33,66	34,08	27,92	121*	103	108	27,47	23,55	25,05
4,0	200	156	257	15,56	30.92	22,44	188	196	240	31,34	26,64	25,28	192	136	118	25,45	25,75	22,77
4,5	424	164	282	16,47	30,68	20,71	210	202	262	28,51	27,35	21,66	213	135	122	23,18	26,35	22,84
5,0	403	167	278	11,82	31,05	20,59	214	205	274	27,33	27,50	20,84	229	132	132	22,70	24,33	21,45
wachs bzw. nahme	+148%	+17%	+5,1%	−49%	−3,2%	−5,8%	+45,5%	+25%	+35,6%	−21%	−23,2%	−25,1%	+43%	+37,5%	+37,5%	−22,7%	−24%	−16%

* großer Substanzverlust beim Dekantieren

bei der Fällung. Fast alle Arbeiten, die mir bekannt geworden sind, befassen sich mit der Untersuchung des Magensaftes zumeist einzelner Individuen – seien es nun Tiere oder Menschen — und ihre Autoren glauben, aus diesen Ergebnissen bereits endgültige Schlüsse auf den Chemismus des Magenschleims und dessen Bedeutung ziehen zu können.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, weniger einzelne Magensäfte zu untersuchen, als vielmehr Magensäfte verschiedenen Aziditätsgrades zu sammeln und daran eindeutige Unsuchungen vorzunehmen. Es sollten in der vorliegenden Arbeit folgende einzelne Faktoren geprüft und untersucht werden:

1. Es wurde untersucht, ob sich bei subaziden Magensäften (Aziditätsgrad 0—20), normaziden (20—40) und superaziden (40 und darüber) bei der Fällung mit Aceton ein gleichwertiges Fällungsmaterial erhalten läßt.

2. Die in der Literatur angegebenen Werte für den isoelektrischen Punkt des Mucins (Bucher: $p_H = 3—3,5$; Miller und Dunbar: $p_H = 4,98$) wurden nachgeprüft und das durch Fällung bei verschiedenem p_H erhaltene Ausfällungsmaterial einzeln untersucht und ausgewertet. Die verschiedenen p_H-Stufen, bei denen die Ausfällung vorgenommen wurde, waren: 3,0–3,5–4,0–4,5 - 5,0.

3. Es wurde untersucht, ob der native Magensaft vor seiner Untersuchung bereits mit der Hagedorn-Jensen-Methode Reduktionswerte ergibt.

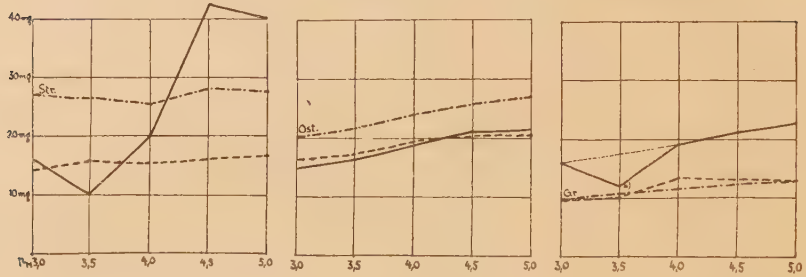
Weiterhin wurde die nach der Ausfällung überstehende, klare Flüssigkeit ebenfalls nochmals auf das Vorhandensein reduzierender Substanzen untersucht.

4. In einer gesonderten Versuchsreihe wurden native Mischsäfte einerseits auf ihren direkten Reduktionswert und andererseits nach der Hydrolyse auf den Reduktionszuwachs untersucht.

5. Die einzelnen, durch Acetonfällungen der verschiedenen Chargen erhaltenen Substanzen wurden getrennt hydrolysiert und ihre Reduktionswerte im einzelnen festgelegt.

6. Zum Schluß habe ich versucht, mit den gewonnenen Kenntnissen je einen einzelnen Nüchtern-Magensaft eines Kranken nach den aufgezeichneten Methoden auszuwerten. Ich habe bewußt

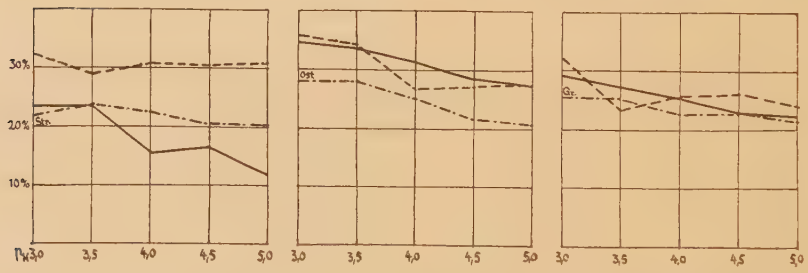
Kurve I: mg Trockensubstanz aus 10 ccm Magensaft.



subazide Säfte | normazide Säfte | superazide Säfte

* großer Substanzverlust beim Dekantieren!

Kurve II: $^0/_0$-Gehalt an Glukose der Trockensubstanz.



subazide Säfte | normazide Säfte | superazide Säfte

Mischsaft I: ———; Mischsaft II: – –; Pat. Str., Pat. Ost., Pat. Gr.: . . .

verzichtet auf die Untersuchung noch weiterer Einzelsäfte und behalte mir diese Untersuchungen für weitere Arbeiten vor.

Die Fällungsresultate mit Aceton bei den verschiedenen p_H-Werten ergaben, daß durch die ganze Untersuchungsreihe von 3,0—5,0 in fast linearem Anstieg steigende Massen von Trockenmaterial erhalten wurden. Bei dieser Untersuchung (s. Tabelle III und Kurven I und II) ist auffällig, daß weitaus der größte Trockensubstanzzuwachs, und zwar bis zu einem Mehrwert von $+148^0/_0$, bei dem ersten subaziden Mischsaft aufgefunden wurde. Bei den übrigen Mischsäften verschiedenen Aziditätsgrades und bei den Magensäften der 3 Patienten schwankt dagegen der Zuwachs nur

von 5,1 —45,5% (alle Einzelheiten siehe Tabelle III). Für diesen herausfallenden ersten Wert habe ich keine ausreichende Erklärung.

Wenn wir nun die mit steigendem p_H vermehrt ausfallenden Stoffe in eine direkte Beziehung setzen zu den aus diesen Substanzen durch die Hydrolyse nachweisbaren, hohen Reduktionswerten, die sich wohl hauptsächlich auf Glukose beziehen, da der weitaus größte Teil der ausfallenden Substanzen sicherlich Mucin ist, so ergibt sich eine überraschende Tatsache: In dem Maße, in dem mit steigendem p_H die ausfallenden Substanzmengen sich vermehren, erniedrigt sich proportional der Reduktionswert. Die Einzelheiten dieser Beziehung sind in den beiden Kurven deutlich zu ersehen. Es fällt auf, daß die Abnahme des Reduktionswertes bei dem Material der subaziden Säfte verhältnismäßig gering ist und zwischen —3,2 bis —5,8% liegt, wenn wir von dem außerordentlich hohen Abfall des ersten Mischsaftes mit —49% absehen, der ja auch durch das starke Ansteigen der ausfallenden Substanzmengen mit steigendem p_H bereits auffiel. Bei den normaziden und superaziden Säften zeigt sich eine sehr befriedigende Übereinstimmung. Im gleichen Maße, wie die Trockensubstanz aus den normaziden Säften bis zu Werten von +25—45% ansteigt, erniedrigen sich die Reduktionswerte um 21—25,1%. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den superaziden Säften. Dort sind die entsprechenden Werte: 37,5—43% Anstieg der Trockensubstanz, 16—24% Abfallen des Reduktionswertes.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich ein sehr wichtiger Schluß ziehen. Nachdem sich durchgängig die Zunahme der ausfallenden Substanz mit dem Zurückgehen der Reduktionswerte paart, muß geschlossen werden, daß mit steigendem p_H neben den reinen Mucinstoffen auch noch andere, vorläufig noch unbekannte eiweißhaltige Substanzen ausfallen, die naturgemäß, da sie keine reduzierenden Substanzen enthalten, den Gesamtreduktionswert herabdrücken. Wenn wir die Werte der durch Hydrolyse freiwerdenden Glukose im Mucin auf Grund der vorliegenden Angaben in der Literatur mit durchschnittlich 25% annehmen, so geht aus Tabelle III hervor, daß bei den subaziden Säften bei

einem p_H von 3–3,5, bei den normaziden Säften bei $p_H = 4–4,5$ und bei den superaziden Säften bei $p_H = 4$ eine Substanz gefällt wird, die Anspruch darauf erheben darf, fast ausschließlich aus reinem Mucin zu bestehen.

Daraus muß für die weiteren Arbeiten gefolgert werden, daß das Optimum der Ausfällung bei $p_H = 4,0$ liegt, für norm- und superazide Säfte, bei subaziden Säften dagegen etwas tiefer, bei $p_H = 3,5$. Die Tabelle II zeigt jedoch noch etwas anderes. Da bei den subaziden Säften mit Ausnahme des Mischsaftes I sowohl der Zuwachs an Trockensubstanz, als auch das Zurückgehen des Reduktionswertes sehr gering ist, muß man folgern, daß bei subaziden Säften außer Mucin sehr wenig andere ausfällbare Substanzen vorhanden sind.

Weiterhin läßt sich aus der Tabelle III errechnen, daß die Durchschnittsmenge an Trockensubstanz bei den superaziden Säften geringer ist, als bei den sub- und normaziden. Setzt man nämlich die Mittelwerte der Trockensubstanzmengen aus den subaziden und normaziden Säften jeweils gleich 100% und vergleicht damit die Mittelwerte aus den Trockensubstanzmengen der superaziden Säfte bei entsprechendem p_H, so ergibt sich für diese letzteren folgende Erniedrigung:

	gegen subazid	gegen normazid
bei $p_H = 3,0$	um 38,5%	um 31,6%
bei $p_H = 4,0$	um 27,3%	um 28,6%
bei $p_H = 5,0$	um 34,8%	um 29,0%

Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben Fogelson's (22) und anderer, wonach bei Ulcus ventriculi und Superazidität ein Mucinmangel besteht.

Zusammenfassung.

Bei Mischsäften verschiedenen Aziditätsgrades wurde bei verschiedenem p_H mit Aceton die fällbare Eiweißsubstanz abgeschieden.

1. Diese nimmt mit steigendem p_H von 3,0–5,0 kontinuierlich zu. Der Reduktionswert nach Hydrolyse nimmt in entsprechendem Maße ab.

2. Es wird geschlossen, daß mit steigendem p_H außer den Mucinsubstanzen andere Eiweißkörper ausgefällt werden, die keine reduzierenden Substanzen énthalten und deshalb den Hydrolyse-Reduktionswert herabdrücken.

3. Der isoelektrische Punkt des Mucins stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten überein. Er liegt zwischen $p_H = 3{,}5$ bis 4,0.

4. Die durch Aceton ausfällbaren Eiweißkörper sind bei superaziden Säften durchschnittlich geringer, als bei sub- und normaziden.

5. Bei sämtlichen untersuchten Magensäften findet sich ein Leerhydrolysewert von geringem Ausmaße, der ziemlich konstant ist. Für weitere Untersuchungen erübrigt es sich wahrscheinlich, die Mucin-Eiweißfällung durchzuführen, da sich aus der Differenz des Leer-Reduktionswertes und des gesamten Hydrolyse-Reduktionswertes die vorhandene Menge Mucin leicht bestimmen läßt.

6. Die gewonnenen Ergebnisse wurden an den Nüchtern-Magensäften dreier Kranken bestätigt gefunden.

Schrifttum.

1. Pawlow, I. P., Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Deutsch v. A Walther. Wiesbaden 1898
2. Hammarsten O., Lehrbuch der physiologischen Chemie. 5. Aufl. S. 51 Wiesbaden 1904.
3. Schütz, Archiv für Verdauungskrankheiten 1905. Bd. 11. S. 397 u. 514. — Berliner klinische Wochenschrift 27 (1909) S. 1253.
4. v. Aldor, Beiträge zur Pathologie der Magenschleimabsonderung. Berl. klin. Wschr. 27 (1909) S. 826 u. 882.
5. Dauber, Über kontinuierliche Magenschleimsekretion. Arch. f. Verdkr. 2 (1896) S. 167.
6. Kuttner A., Über Magenschleimfluß (Gastromyxorrhoe). Berl. klin. Wschr. 1905 Nr. 44a
7. Kaufmann I., Mangel an Magenschleim (Amyxorrhoea gastrica), seine pathol. Bedeutung und seine Beziehungen zur Hyperazidität und zum Magengeschwür. Arch. f. Verdkr. 1907, XIII, S 616.
8. Dienst K., Inaugural-Dissertation Frankfurt a. M. 1925 (Der Einfluß des Sauerstoffs auf die Magensekretion). — Arch. f. Verdkr. 38 (1926) S. 325.
9. Pullo N., Zur Methodik der quantitativen Schleimbestimmung im Magensaft. (russisch 1927). Zit. nach Rona Archiv 41, S. 532.
10. Fogelson S. J., Treatment of peptic ulcer with gastric mucin. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 28 (1930) S. 138.
11. Kim M. S. und Ivy A. C., The prevention of experimental duodenal ulcer by feeding neutral gastric mucin. Journ. of American med. Assoc. 97 (1931) S. 1511.
12. Rivers A. G., Vanzant F. R. and Essex H. E., Dangers of using impure mucin in treatment of peptic ulcer. J. Amer. med. Assoc. 98 (1931) 1156.
13. Jones K. K. und Ivy A. C., The titration curve of gastric mucin. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 29 (1931) S 218.
14. Fontaine R., Contribution à l'étude du mucus gastrique (Son rôle dans la pathogénie de l'ulcère gastrique) Presse méd. 1932 S. 678.
15. Webster D. R., The mucus of the gastric juice and its variations. Trans. roy. Soc. Canada V, Biol. Sci., III. Serie, Bd. 24, Teil I, S. 199.
16. Dienst K., Über die Bedeutung des Magenschleims. I. Magenschleim und HCl. Dtsch. Arch. klin. Med. 171 (1931) S. 52.
17. Kalk H. und Bonis A., Magenschleim, Säurebindung und Gesamtchloride im Magensaft. Dtsch. Arch. klin. Med. 173 (1932) S. 53.
18. Webster D. R. and Komarow S. A., Mucoprotein as a normal constituent of the gastric juice. Journal of biol. Chemistry 96 (1932) S. 133.

19. Helmer O. M., Fouts P. J. and Zerfas L. A., The relation of the secretion of mucus to the acidity of the gastric juice. J. of biol. Chem. 105 (1934) XXXVII.
20. Bradley H. C., Inhibition of Pepsin by Mucin. J. of biol. Chem. 100 (1933) XX.
Bradley H. C. and Hodges M., The effect of mucin and mucinoids on peptic digestion. I. Labor. and clin. Med. 20 (1934) S. 165.
21. Anderson R. K., Fogelson S. J. and Farmer C. J., A method for the assay of commercial gastric mucin. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 31 (1934) S. 518.
22. — Gastric mucin secretion in gastro-duodenal ulcerative desease. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 31 (1934) S. 520.
23. Miller C. O., und Dunbar I. M, Change in viscosity of mucin by p_H. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 30 (1933) S. 627.
24. Groák B., Über Pufferungsvermögen und Schutzwirkung des Magenschleims. Z. exper. Med. 89 (1933) S. 86.
25. Kiss L., Über den Wert der Magenfunktionsprüfung. Arch. f. Verdkr. 55 (1934) S. 186.
26. Burger G. N., Hartfall S. J. und Witts L. J., The secretion of mucus by the stomach. Guy's Hospital Reports 83 (1933) S. 497.
27. Garin C., Bernay P. und Vincent D., Résultats de dosages de la mucine dans le suc gastrique. Lyon. méd. 156 (1935) S. 581.
28. Vincent D., Technique de dosage de la mucine dans le suc gastrique, en clinique. Lyon méd. 156 (1935) S. 549.
29. Bolton C. und Goodhart G. W., The mucus factor in the automatic regulation of the acidity of the gastric contents. Journ. of Physiology 77 (1933) S. 287.
30. Mitchell T. C., The buffer substances of the gastric juice and their relations to gastric mucus. J. Physiol. 73 (1931) S. 427.
31. López-Suárez J., Biochem. Zeitschr. 56 (1913) S. 167.
32. Levene P. A., Hexosamins and Mucoproteins. London 1925; Longmans Green und Co.
33. Blix G., Oldfeldt und Harlberg, Zur Chemie der Mucine und Mukoide. Ztschr. physiol. Chem. 234 (1935) III.
34. Bucher R., Das Wesen der Schutzwirkung des Magenschleims. Dtsch. Z. Chir. 236 (1932) S. 519.
35. Baltzer F., Der Magenschleim. Arch. f. Verdkr. 56 (1934) S. 35.
36. Henning N. und Norpoth L., Über die Grundlagen der Mucintherapie des Magengeschwürs. Arch. f. Verdkr. 55 (1934) S. 143.
37. Mahlo und Mulli, Wie wirkt Mucin im Magen? Dtsch. med. Wschr. 1934. S. 937 u. 1632.
Mahlo, Wie wirkt Mucin im Magen? Forschr. der Ther. 11 (1935) S. 16.
38. Bloch L. und Rosenberg D. H., Some limitations in the treatment of

peptic ulcer with gastric mucin. Am. J. med. Sci. 185 (1933) S. 260.
39. Miller I. R. und Holmes W. H., Mucin Therapy. Illinois Med. J. 64 (1933) S. 487.
40. Jones C. R., Mucin therapy in peptic ulcer. Pennsylvania Med. J. 37 (1934) S. 746.
41. Underwood G. M.. Use of Mucin in intractable peptic ulcer. Texas State Med. J. 30 (1934) S. 328.
42. Monceaux R. H. und Fontaine R., Le mucus gastrique et son rôle protecteur. Presse méd. 41 (1933) S. 927.
43. Rotthauwe G., Klinische Erfahrungen bei der Therapie mit Magenschleim bei gastroduodenalem Ulcus und Hyperazidität. Dtsch. med. Wschr. 1935 II, S. 1852.
44. Rona, Praktikum der physiol. Chemie. 2. Bd.
45. Krause G., Über reduzierende Substanzen im Magensaft. Dtsch. Arch. klin. Med. 178 (1936) S. 555.

Ferner wurde benützt:

Kraus und Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Verlag Urban u. Schwarzenberg. Berlin u. Wien 1921.

Bergmann und Staehelin, Handbuch der inneren Medizin. Verlag Springer, Berlin 1926.

Bethe und Bergmann, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Verlag Springer, Berlin 1929.

Lebenslauf.

Am 23. Juni 1912 wurde ich in München geboren als Sohn des damaligen Sekretärs Gottfried Koch und seiner Ehefrau Katharina, geb. Jägy. Von 1918—1922 besuchte ich die Volksschule in München, von 1922—1931 das Theresiengymnasium dortselbst, wo ich am 26. März 1931 die Reifeprüfung ablegte. In den fünf vorklinischen Semestern studierte ich an der Universität München und bestand dort am 14. Juli 1933 die ärztliche Vorprüfung. Im ersten klinischen Semester verblieb ich noch in München. Im Sommersemester 1934 studierte ich in Berlin, im Wintersemester 1934/35 in Freiburg i. Br. Seit Sommersemester 1935 war ich an der Universität Würzburg eingeschrieben und habe nach 11 Semestern Studium vor dem dortigen Prüfungsausschuß am 14. November 1936 die ärztliche Prüfung bestanden. Seit 1. Dezember 1936 bin ich als Medizinalpraktikant an der medizinischen und Nervenklinik der Universität tätig.

Ehrenwörtliche Versicherung:

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig durchgeführt habe und außer der angegebenen Literatur keine unerlaubten Hilfsmittel benutzt habe.

Max Koch.

Zum Schlusse danke ich Herrn Oberarzt Dr. Strieck für die freundliche Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referates. Ferner danke ich dem Leiter des chemischen Laboratoriums, Herrn Dozent Dr. Tropp für seine freundlichen Ratschläge, besonders bei der Auswertung der Ergebnisse.